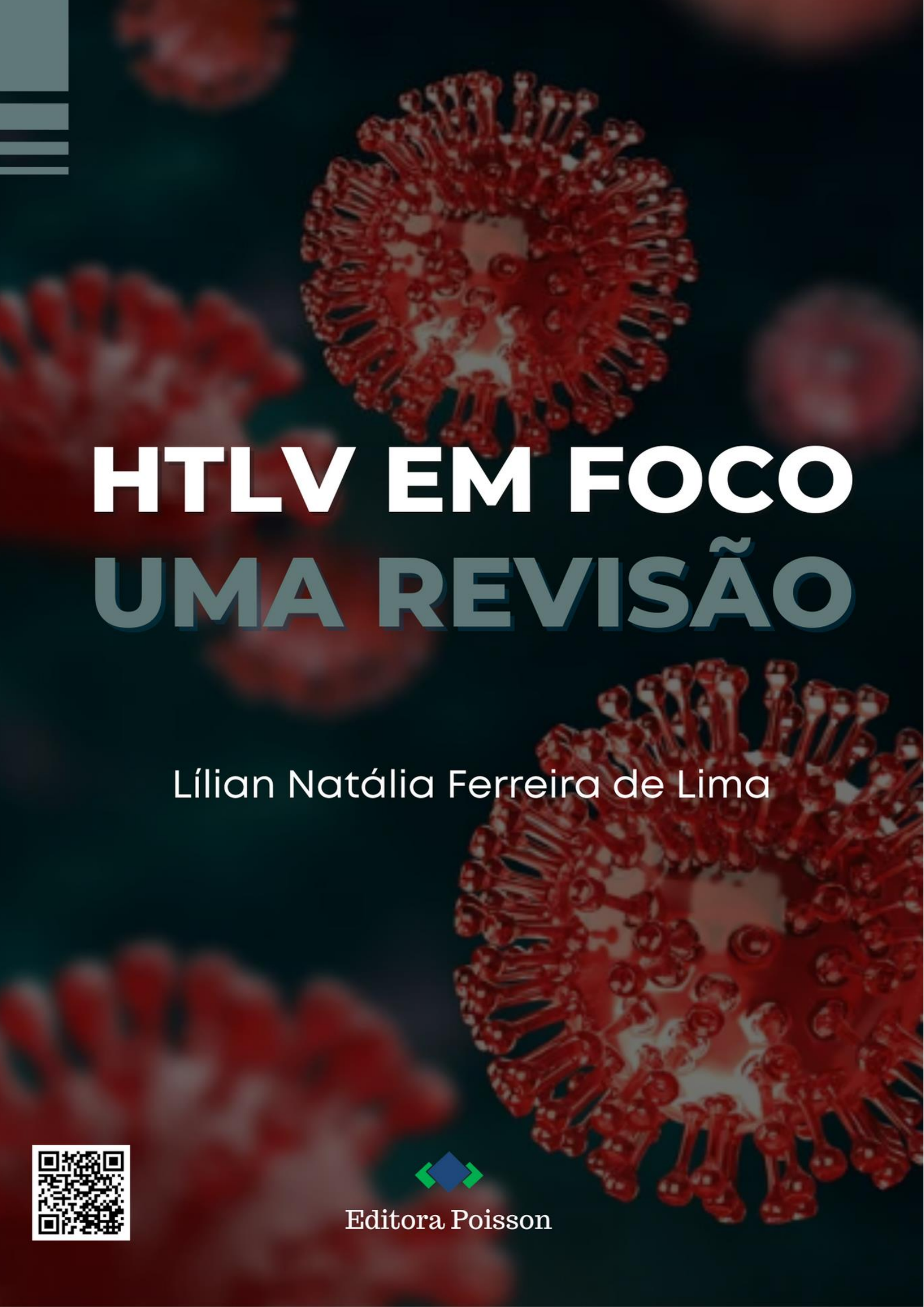


HTLV EM FOCO
UMA REVISÃO

Lílian Natália Ferreira de Lima

Editora Poisson

Lílian Natália Ferreira de Lima

HTLV em Foco: Uma revisão

1ª Edição

Belo Horizonte

Editora Poisson

2024

Editor Chefe: Dr. Darly Fernando Andrade

Conselho Editorial

Dr. Antônio Artur de Souza – Universidade Federal de Minas Gerais
MSc. Davilson Eduardo Andrade
Dra. Elizângela de Jesus Oliveira – Universidade Federal do Amazonas
MSc. Fabiane dos Santos
Dr. José Eduardo Ferreira Lopes – Universidade Federal de Uberlândia
Dr. Otaviano Francisco Neves – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Dr. Luiz Cláudio de Lima – Universidade FUMEC
Dr. Nelson Ferreira Filho – Faculdades Kennedy
Msc. Valdiney Alves de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

L732 LIMA, Lílian Natália Ferreira de

HTLV em Foco: Uma revisão - Belo Horizonte – MG
Poisson, 2024

Formato: PDF
ISBN: 978-65-5866-350-8
DOI: 10.36229/978-65-5866-350-8
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia

1.Saúde 2.Medicina 3. Doenças I. LIMA, Lílian Natália Ferreira de II. Título

CDD-610

Sônia Márcia Soares de Moura – CRB 6/1896

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

O conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença de Atribuição Creative Commons 4.0.
Com ela é permitido compartilhar o livro, devendo ser dado o devido crédito, não podendo ser utilizado para fins comerciais e nem ser alterada.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br

Autora

Lílian Natália Ferreira de Lima

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e parasitários na Universidade estadual do Pará (UFPA) Mestre em Ensino de Ciências Ambientais pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais na Faculdade de Geociências da Universidade Federal do Pará(UFPA). Especialista em docência do ensino Superior pela Faculdade João Calvino(FJC). Especialista em Diversidade de Gênero na Escola pela Universidade Federal do Tocantins(UFT). Graduada em Ciências Naturais-Biologia pela Universidade Estadual do Pará (UEPA). Professora na Universidade Estadual do Tocantins. Revisora da Revista Acervo Saúde. Líder do grupo de pesquisa Doenças infecciosas e Negligenciadas (DIN/UNITINS). Vice-coordenadora do Comitê de ética e pesquisa da Unitins(CEP).

Prefácio

Este livro é uma jornada de informação do Vírus T-linfotrópico humano (HTLV), dividido em capítulos que analisam de maneira objetiva diversos aspectos desse vírus e suas implicações científicas.

No Capítulo 1, descreve a estrutura e no funcionamento do HTLV, fornecendo os componentes virais. No Capítulo 2, concentrou-se na genética do HTLV, sua transmissão e evolução ao longo do tempo. No Capítulo 3, a epidemiologia do HTLV, analisando dados globais de prevalência e os fatores de risco associados à sua disseminação.

No Capítulo 4, detalhou os mecanismos de transmissão do HTLV, as principais vias de contágio e os fatores envolvidos na disseminação do vírus. No Capítulo 5, abordou os métodos e estratégias utilizados no diagnóstico do HTLV, com ênfase nas técnicas de detecção precoce.

No Capítulo 6, as doenças associadas ao HTLV, identificando as condições clínicas que estão diretamente relacionadas à infecção por este vírus. No, Capítulo 7, apresentou o tratamento disponíveis e as abordagens terapêuticas em desenvolvimento para lidar com as complicações causadas pelo HTLV.

Este livro é dedicado a profissionais da área de saúde, pesquisadores e acadêmicos que buscam entendimento sobre o HTLV. Convido vocês a se conscientizarem da importância do diagnóstico e do tratamento eficaz para enfrentar esse desafio de saúde global. Espero que esta obra seja uma valiosa fonte de informações científicas sobre o HTLV.

SUMÁRIO

Capítulo 1: O vírus T-linfotrópico humano (HTLV) 07

Capítulo 2: Genética do HTLV..... 13

Capítulo 3: Epidemiologia do HTLV.....16

Capítulo 4: Transmissão do HTLV 27

Capítulo 5: Diagnóstico 30

Capítulo 6: Doenças associadas 34

Capítulo 7: Tratamento.....40

Capítulo 1

O vírus T-linfotrópico humano (HTLV)

1. HISTÓRICO DO VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO (HTLV)

O vírus T-linfotrópico humano (HTLV) pertence à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus* e foi o primeiro retrovírus isolado em humanos (GALLO, 2005; POIESZ et al., 1980). Os estudos sugerem que o HTLV teve origem através do contato entre humanos e primatas não humanos infectados. Essa possibilidade de transmissão, possivelmente, ocorreu através de atividades como caça para a alimentação (PROIETTI, 2015).

O primeiro tipo a ser descoberto, em 1980, foi o HTLV-1 isolado de um paciente com linfoma cutâneo de células T (POIESZ et al., 1980) e é o que está mais atrelado à manifestação de doenças. Após sua descoberta buscou-se entender sobre quais patologias esse vírus era agente etiológico. Em 1983, associou-se o HTLV do tipo 1 à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (YOSHIDA et al., 1984). A ATL é uma doença linfoproliferativa incomum e agressiva (CATOVSKY et al., 1982), posteriormente o vírus também foi associado às doenças neurológicas crônicas como mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH) (Yoshida et al., 1984). Dentre outras morbidades causadas pelo HTLV estão as manifestações oftalmológicas e dermatológicas (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002).

O HTLV-2 foi descoberto em 1982 quando isolado em um paciente com leucemia de células pilosas (KALYANARAMAN et al., 1982). A associação de doenças a partir do HTLV-2 é bem inferior que ao HTLV-1, embora alguns estudos tenham analisado possível associação entre o HTLV-2 e o surgimento de MAH (PROIETTI et al., 2015).

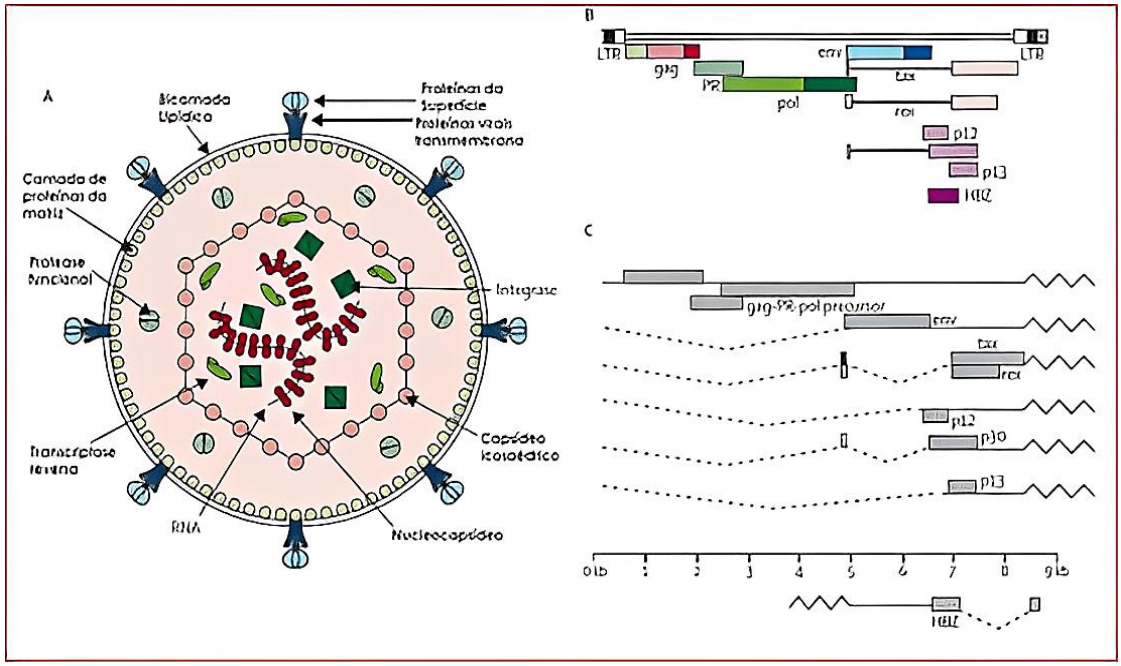
O HTLV-3 foi identificado em 2005, em indivíduos sem sintomas, mas que tiveram resultado positivos para o vírus. Tratava-se de indivíduos que tinham como atividade a caça de primatas como macacos, chimpanzés e gorilas (CALATTINI et al., 2005). Ainda, em 2005 foi isolado, em um caçador, um vírus com semelhanças ao HTLV do tipo 3 (WOLFE et al., 2005). O HTLV-3 e o HTLV-4 estão comumente relacionados a indivíduos que manuseiam carnes e animais, esses subtipos são mais raros e possuem menos evidências científicas, além disso, não existem comprovações de que esses subtipos provoquem patologias (CALATTINI et al., 2005).

2. ESTRUTURA MORFOLÓGICA E GENÔMICA DO HTLV

A morfologia do HTLV-1 é semelhante à de outros retrovírus, sendo esférica (icosaédrica) e medindo entre 80 a 100 nm de diâmetro; a sua estrutura é complexa, compostas de envelope e nucleocapsídeo, sendo o genoma constituído por duas fitas idênticas de RNA polaridade positiva com aproximadamente 9 kilobase (Kb), que codificam as proteínas estruturais e não estruturais (GOFF, 2007). Cada partícula viral contém duas fitas simples de RNA de polaridade positiva. Tipicamente, ambas as fitas de RNA derivam de um mesmo provírus (VERDONCK et al., 2007).

O envelope viral é composto pela matriz lipídica, derivados da célula hospedeira, por proteínas de superfície (SU) e transmembrana (TM), que ancora a SU. Junto ao envelope, encontra-se a proteína da matriz (MA). O capsídeo (CA), de simetria icosaédrica, é composto pelas proteínas codificadas pelo gene *gag*, constituindo o cerne da partícula viral que abriga seu genoma, o qual está associado a proteínas do nucleocapsídeo (NC). Outras proteínas estão presentes no interior do capsídeo, como a transcriptase reversa (TR) e a integrase (IN), essenciais para o processo de integração viral (Figura 1) (POIESZ et al., 2003; VAN DOOREN, 2005).

Figura 1 - Estrutura da partícula viral do HTLV-1



Fonte: Adaptado de Van Doreen (2005).

O genoma do HTLV é constituído por 9.323 nucleotídeos apresentando três regiões que são traduzidas: gag, pol e env. A região X não é encontrada em outros retrovírus e apresenta a capacidade de codificar duas proteínas regulatórias tax e rex (BANGHAM; MATSUOKA, 2017).

As duas extremidades do genoma são flanqueadas por terminações longas repetidas (LTR), como vsualizado na Figura 1, onde estão os promotores virais e outros elementos regulatórios que têm como principais funções, a transcrição reversa do RNA viral, a integração do provírus no DNA celular e a regulação de síntese do RNA viral (MATSUOKA; JEANG, 2011).

A região gag compreende os nucleotídeos 802 a 2.019 que quando codificada, dá origem à proteína da matriz (p19), à proteína do capsídeo (p24) e à proteína do nucleocapsídeo (p15). Essas proteínas são rearranjadas para formar os componentes principais da estrutura do vírion. A p24 tem alta similaridade na sequência de aminoácidos, resultando em pouca reatividade cruzada entre HTLV-1 e HTLV-2 (GOON, 2003).

A região pol, localizada na posição 3’ do gene *gag*, codifica uma proteína transcriptase reversa, fundamental para a transcrição do RNA viral em DNA e sua incorporação no genoma da célula hospedeira, além de codificar a RNAse, a endonuclease e a protease. Esta, por sua vez, é responsável pelo processamento dos produtos gag e pela sua própria clivagem, para gerar a molécula de protease madura (CANN; CHEN, 1996).

A região env localiza-se entre os nucleotídeos 5.180 à 6.647 sendo responsável pela codificação das glicoproteínas externas do envelope. Um domínio amino-terminal corresponde a uma glicoproteína externa gp21, que é clivada na região carboxi-terminal, resultando em uma proteína transmembrana (ROMANOS et al., 2004).

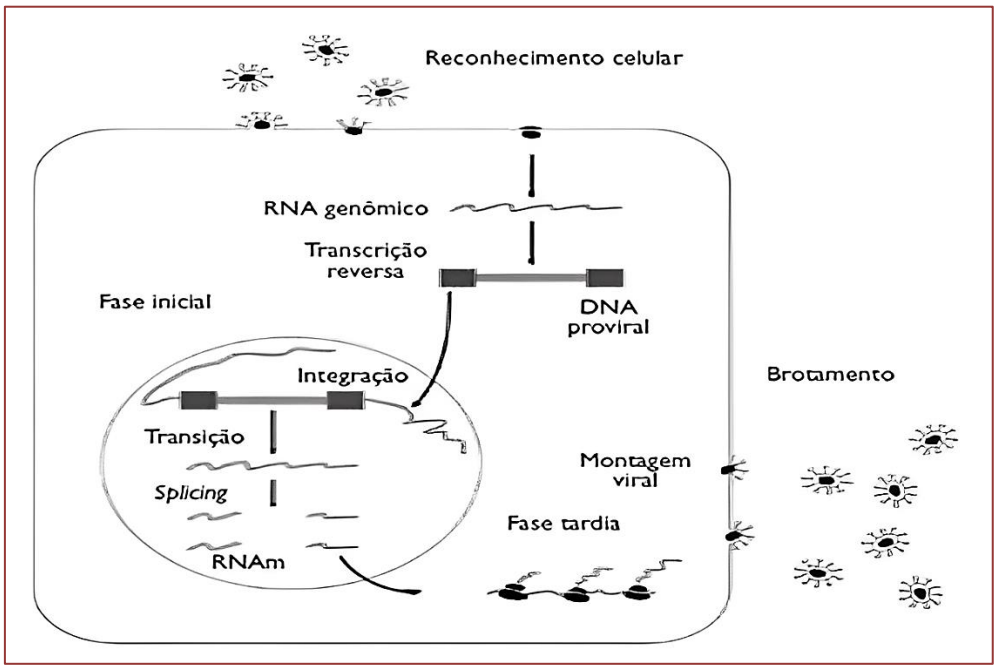
2.1. CICLO REPLICATIVO DO HTLV

A infecção pelo HTLV tem início a partir da invasão de células alvo, linfócitos TCD4+, por partículas virais. Isso ocorre devido a transmissão viral célula a célula a partir de outras células já infectadas, uma vez que nessa retrovirose, habitualmente, não são encontradas partículas do vírus em circulação nos fluidos biológicos dos indivíduos infectados. Após a entrada do vírus no ambiente celular, observa-se a liberação de seu material genético no citoplasma do linfócito infectado. Esse material genético, composto de RNA, sofre ação da enzima transcriptase reversa, e passa então a assumir características de uma molécula de DNA (GESSAIN; CASSAR, 2012).

Após migrar até o núcleo, este DNA incorpora-se ao genoma da célula hospedeira, através da ação da enzima integrase. O genoma viral integrado agora passa a ser denominado genoma proviral, e será passível de replicação e transcrição no momento da divisão celular. A transcrição viral produz inicialmente moléculas de RNA mensageiro, capazes de codificar a síntese de proteínas reguladoras do processo de replicação viral (TSUKASAKI; TOBINAI, 2013).

Mais tardiamente, no entanto, após acúmulo de Rex, esta proteína passa a exercer atividade reguladora pós-transcricional, provocando a formação de RNA mensageiro genômico, capaz de codificar as proteínas estruturais da matriz, do core e do envelope e, consequentemente, favorecer a formação de novas partículas virais. Estas emergem da superfície celular por brotamento, carregando consigo parte da membrana celular bilipídica como constituinte de seu envelope, como mostra a Figura 2 (TSUKASAKI; TOBINAI, 2013).

Figura 2 - Ciclo replicativo do HTLV



Fonte: Santos e Lima (2005).

Capítulo 2

Variabilidade Genética do HTLV

1. VARIABILIDADE GENÉTICA DO HTLV

A estabilidade genética do HTLV-1 é provavelmente atribuída à sua amplificação viral, que ocorre principalmente através da expansão clonal de células infectadas, em vez de depender da ação da transcriptase reversa. Essa característica resulta em uma baixa variabilidade na sequência do genoma do vírus. Tal estabilidade genômica torna o HTLV-1 uma valiosa ferramenta para o estudo das migrações antigas e recentes das populações infectadas, bem como para investigar a origem, evolução e redes de transmissão do vírus (CASSAR; GESSAIN, 2017).

No entanto, é importante salientar que a sequência nucleotídica do genoma do HTLV-1 em indivíduos com HAM/TSP (paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1) é relativamente mais divergente quando comparada àquela de indivíduos assintomáticos. Esse fato sugere que o ambiente imunológico exerce uma pressão seletiva eficaz no vírus (MOTA-MIRANDA et al., 2013).

Além disso, é relevante mencionar que tanto o HTLV-1 quanto o HTLV-2 apresentam uma estrutura genômica semelhante, com aproximadamente 70% de homologia em suas sequências nucleotídicas. As principais diferenças entre eles estão concentradas principalmente na região pX e em suas propriedades patogênicas (ROMANELLI et al., 2013).

Os vírus HTLV-1 e HTLV-2 apresentam propriedades biológicas semelhantes, infectando os linfócitos humanos, embora o tipo 1 tenha maior tropismo por linfócitos T CD4+ e o tipo 2 por linfócitos T CD8+ (CIMINALE et al., 2014).

A análise do genoma proviral revelou que as regiões LTR e Env do HTLV-1 exibem maior variabilidade, enquanto as regiões Gag e Pol mostram maior similaridade entre diferentes isolados provirais. Assim, a caracterização genotípica dos subtipos virais é baseada nas sequências nucleotídicas da região LTR (CHIGBU et al., 2019). O HTLV-1 é classificado em sete subtipos (a-g) com base na caracterização filogenética, focada especialmente no gene LTR (RIBEIRO et al., 2018).

O subtipo 1a, também conhecido como Cosmopolita, é endêmico em várias regiões da Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil. A baixa variabilidade na sequência do subtipo 1a sugere uma disseminação

relativamente recente desse genótipo a partir de um ancestral comum (GESSAIN; CASSAR, 2012; MIURA et al., 1997).

Outros subtipos do HTLV-1 incluem o 1b ou da África Central (VANDAMME et al., 1994), o 1c ou Melanésico, endêmico na Austrália e em Papua-Nova Guiné e o 1d, isolado de indivíduos de Camarões e Gabão (MAHIEUX et al., 1997). Além disso, foram encontrados um número limitado de isolados na África Central pertencentes a outros raros subtipos, conhecidos como 1e, 1f e 1g (WOLFE et al., 2005).

Essas diferentes classificações genéticas e subtipos do HTLV-1 são de grande importância para compreender sua disseminação geográfica, evolução e potencial patogênico, contribuindo para a pesquisa e o manejo dessa infecção viral complexa (CHIGBU et al., 2019).

A maioria das infecções por HTLV é causada pelo subtipo Cosmopolita. Esse subtipo foi classificado em cinco subgrupos, dependendo de sua localização geográfica: Subtipo A ou transcontinental, Subtipo B ou japonês, Subtipo C ou da África ocidental, Subtipo D ou do norte da África e Subtipo E de afrodescendentes do Peru (WOLFE et al., 2005).

Por sua vez, o HTLV-2 foi classificado em quatro subtipos com base em análises moleculares: 2a, 2b, 2c e 2d. Os subtipos 2a e 2b estão predominantemente presentes nas Américas, Europa e em populações indígenas do Panamá, Colômbia, Argentina, América do Norte, além de usuários de drogas injetáveis. O subtipo 2c foi isolado a partir de amostras de indígenas da Amazônia brasileira e de doadores de sangue do país. Por fim, o subtipo 2d foi isolado na África Central (RIBEIRO et al., 2018).

É notável que o HTLV-1 apresenta uma diversidade genética relativamente baixa entre os isolados, uma característica incomum entre os retrovírus. Essa particularidade tem permitido o uso de isolados virais de diferentes etnias encontrados em áreas endêmicas para o estudo da circulação de populações humanas antigas ou em pesquisas antropológicas (CASSAR; GESSAIN, 2017). Dessa forma, esses subtipos e a baixa variabilidade genética do HTLV-1 têm fornecido valiosas informações para a compreensão de aspectos evolutivos e históricos das populações infectadas.

Capítulo 3

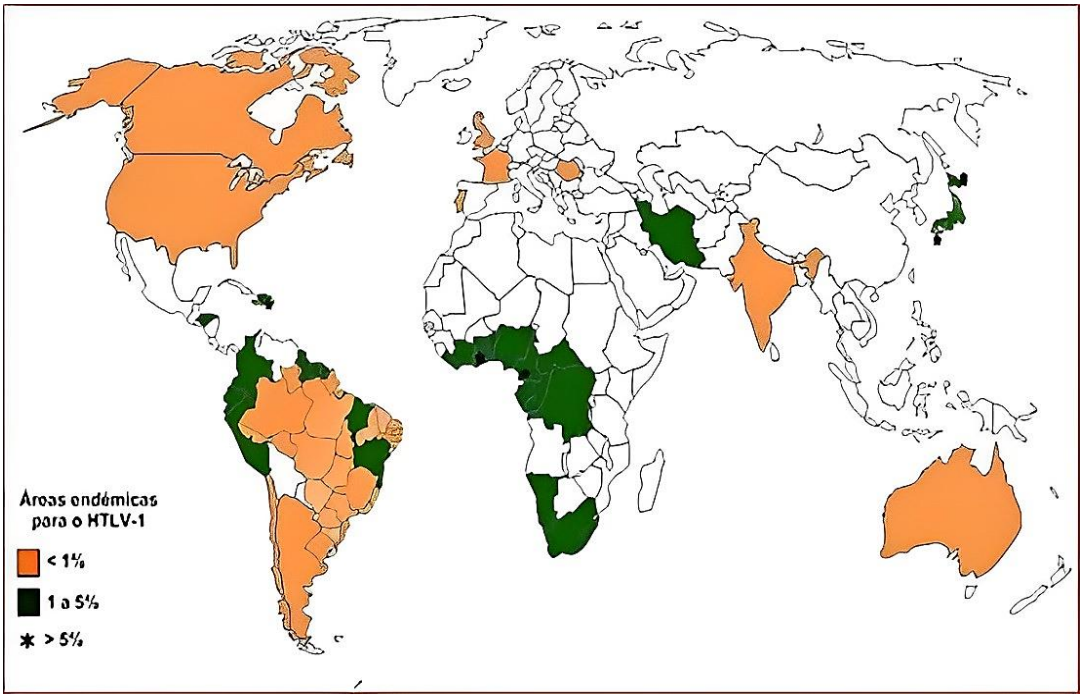
Epidemiologia do HTLV

1. EPIDEMIOLOGIA

Os vírus T-linfotrópico humano 1 e 2 infectam populações humanas há milhares de anos, possuindo uma distribuição mundial (GESSAIN; CASSAR, 2012). Estudos de prevalência com grandes grupos para HTLV-1 são raros e a maioria analisa subgrupos específicos da população como doadores de sangue, mulheres grávidas, pacientes hematológicos e usuários de drogas injetáveis, o que não representa uma amostra significativa da população geral. Dadas essas limitações, o número de indivíduos infectados pelo HTLV-1/2, provavelmente, é muito maior do que a estimativa atual (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019).

O HTLV-1 é endêmico na América do Sul, presente em todos os 13 países e prevalente em todos grupos étnicos (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002). As regiões são consideradas de alta prevalência quando apresentam mais de 5% de soropositividade, de média quando apresentam entre 5% e 1% e de baixa quando apresentam menos de 1% de prevalência. Na Figura 3 é possivel observar a distribuição do vírus no mundo.

Figura 3 - Distribuição do HTLV-1 no mundo, considerando áreas de alta, média e baixa prevalências



Fonte: Amoussa, 2018. (Adaptado de Gonçalves et al., 2010).

Estima-se que, no mundo, existam de 15 a 20 milhões de portadores, a maioria assintomáticos. Sendo endêmico no Japão, Caribe, na África, na América do Sul e nas Ilhas da Malanésia.

Um dos principais determinantes epidemiológicos da soroprevalência do HTLV-1 é a idade (GESSAIN; CASSAR, 2012), a vulnerabilidade social e as minorias étnicas (ROSADAS et al., 2021a).

Um estudo de coorte hospitalar, de 2018, de infecção por HTLV-1 em uma população indígena australiana documentou um aumento progressivo nas taxas de soropositividade em 48,5% em homens de 50 a 64 anos de idade (EINSIEDEL et al., 2016). A situação econômica e de gênero são determinantes importantes de soroprevalência do HTLV-1 em regiões endêmicas (CASSAR; GESSAIN, 2017).

Um estudo que examinou mais de 250.000 indivíduos em uma região endêmica de HTLV-1 concluiu que os homens tinham uma soroprevalência geral entre 16 a 19 anos e as mulheres com uma soroprevalência comparável ou mais alta ao longo dos anos (ESHIMA et al., 2009). Além disso, uma análise retrospectiva recente de mais de 3 milhões de doadores de sangue repetidos no Japão encontrou uma incidência muito maior de soroconversão em mulheres do que em homens, com uma estimativa de 4.190 (3.215 mulheres e 975 homens) novas infecções por HTLV-1 por ano (SATAKE et al., 2016). A associação de status socioeconômico mais baixo com maior soroprevalência foi especificamente documentada na Jamaica, onde os desempregados, agricultores e trabalhadores apresentaram uma soroprevalência mais alta do que aqueles que relataram ocupações de estudantes ou de profissionais (MURPHY et al., 1991).

O HTLV-1 demonstra estabilidade genética robusta. O mapeamento de substituições de nucleotídeos estáveis específicas para regiões geográficas variadas tem sido usado para classificar cepas de vírus em subtipos geográficos (GESSAIN et al., 1992; YANAGIHARA, 1994). Os principais subtipos geográficos são cosmopolita subtipo A, centro-africano subtipo B, australo-melanésia subtipo C e centro-africano/pigmeus subtipo D. O cosmopolita subtipo A é o subtipo mais difundido (subgrupos endêmicos no Japão, nas América Central e do Sul, no Caribe, nos Norte e Oeste da África e nas regiões do Oriente Médio). Os subtipos da África Central E, F e G existem, mas são raros (PROIETTI et al., 2005). O HTLV-2 é dividido em quatro

subtipos moleculares; a, b, c e d. HTLV-2a e HTLV-2b são comumente encontrados nas Américas e na Europa, enquanto HTLV-2c e HTLV-2d são encontrados, predominantemente, no Brasil e na África Central (HALL et al., 1992). O HTLV-1 foi detectado pela primeira vez no Brasil, em imigrantes japoneses na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, em 1986 (Miura et al., 1994). Com a Portaria nº 1.376 de 1993 do Ministério da Saúde, todo o sangue doado no Brasil passou a ser submetido a triagem sorológica para o HTLV 1 e 2 (BRASIL, 1993). Essa portaria permitiu o estudo das prevalências do HTLV-1 em doadores de diversas regiões do país.

O Brasil é, provavelmente, o país com o maior número absoluto de pessoas vivendo com HTLV-1/2 no mundo, com prevalência de HTLV-1 e de 2 de 48/10.000 doadores de sangue (CATALAN-SOARES et al., 2005). Têm-se observado uma maior prevalência do HTLV 2 em comunidades indígenas da região Amazônica e, recentemente, na Amazônia brasileira tem sido confirmado o subtipo 2c em diversas aldeias do grupo Kayapó (VALLINOTO; ISHAK, 2017).

No Brasil, os HTLV-1/2 estão presentes em todas as regiões, com menores prevalências encontradas na região Sul e as maiores nas regiões Norte e Nordeste, justificadas pelo grande número de africanos que imigraram para essas regiões no Brasil colonial (PROIETTI et al., 2015).

2. DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL

Apesar dos avanços científicos, diagnósticos e terapêuticos, assim como da estruturação de políticas públicas, da vigilância ativa e dos programas para controle das doenças infecciosas, o HTLV ainda constitui um desafio global, tendo em vista a ampla distribuição geográfica, as possibilidades para prevenção e as repercussões clínicas que comprometem a qualidade de vida da população (CATALAN-SOARES; CARNEIRO-PROIETTI; PROIETTI, 2005; GESSAIN; CASSAR, 2012; RAULINO et al., 2017).

Nesse contexto, a tendência crescente de casos, assim como a associação com a leucemia de células T, vêm despertando amplas discussões no campo científico, visando compreender as projeções mundiais, as formas de transmissão, as origens da doença e os impactos sociais, econômicos, populacionais e de saúde (GESSAIN; CASSAR, 2012).

Os primeiros estudos sobre o HTLV foram desenvolvidos no Japão, entre os anos de 1982 e de 1984, demonstrando que, apesar de compreender uma área endêmica para a doença, o país apresentava distribuição geográfica desigual, o que favorece o estabelecimento de diferentes hipóteses sobre as suas origens (MIURA et al., 1994; EGUCHI et al., 2009).

Na mesma perspectiva, as equipes norte-americanas também demonstraram, em 1982, que a região do Caribe era considerada endêmica para a infecção (CATOVSKY et al., 1982). Outras análises de indicadores epidemiológicos confirmaram a soroprevalência de HTLV-1 nos diversos segmentos populacionais que compõem os países da África, indicando que diferentes áreas do continente, como o sudoeste africano, eram endêmicas para a ocorrência do retrovírus (DELAPORTE et al., 1989; DUMAS et al., 1991).

O estudo conduzido por Gessain e Cassar (2012) apresenta as projeções mundiais da infecção e aponta, como principais áreas endêmicas do HTLV-1, o sudoeste do Japão e o Caribe. Ainda, focos na América do Sul, especialmente na Colômbia e na Guiana Francesa, assim como na África intertropical e na Europa, foram registrados, acometendo até 2% da população adulta e 40% em grupos específicos com idade superior a 50 anos.

Já o HTLV-2 apresenta distribuição mais restrita, prevalecendo nas populações africanas e nos povos indígenas das Américas, especialmente na região amazônica brasileira, fator que contribui para configuração do Brasil como o país com maior número absoluto de casos (VANDAMME et al., 1998; MAUCLÈRE et al., 2011; BRAÇO et al., 2019; CATALAN-SOARES; CARNEIRO-PROIETTI; PROIETTI, 2005).

Na Europa, diferentes países como a França investigaram a presença do HTLV-1 em doadores de sangue e em gestantes, evidenciando relações importantes dos casos confirmados com a descendência de áreas endêmicas, dentre elas a Índia

Ocidental e o continente africano (CATOVSKY et al., 1982). Ainda, destaca-se a alta prevalência em usuários de drogas intravenosas, especialmente na Itália e na Irlanda (GRADILONE et al., 1986; CHIRONNA et al., 1996).

Um estudo realizado nos Estados Unidos, que incluiu diferentes populações, demonstrou baixa taxa de soroprevalência de HTLV-1, correspondendo a 0,02% (POIESZ et al., 2001). Apesar disso, os indicadores epidemiológicos da HTLV-2 são elevados entre usuários de drogas intravenosas, chegando a, aproximadamente, 20% dos casos (FREEMAN et al., 1995).

Na América do Sul, destaca-se o Peru com taxa da infecção pelo HTLV-1 em doadores de sangue variando de 1,2 a 1,7% e entre as gestantes correspondendo até 3,8% dos casos. O Chile também registra consideráveis taxas da infecção, assim como a Colômbia, cuja prevalência geral do HTLV-1 atingiu 5,3% nos adultos (QUISPE et al., 2009; VASQUEZ et al., 1991; CARTIER-ROVIROSA et al., 1989; TRUJILLO et al., 1992).

Em alguns países da Ásia e da Oceania, como na Indonésia e na Polinésia, os estudos e a disponibilização de recursos para diagnóstico são restritos e limitados, indicando, em sua maioria, que a infecção é ausente, muito rara ou pouco conhecida (OHKURA et al., 1999; TANGGO et al., 2000).

Na literatura, os estudos de base populacional voltados para estimar as distribuições global, local e regional são raros, incipientes e pouco conhecidos. A ausência de investigações em grandes regiões e a baixa especificidade dos testes sorológicos realizados entre 1980 e 1990 resultaram em uma prevalência superestimada. A maioria das produções envolveu populações limitadas como doadores de sangue, gestantes ou pacientes hospitalizados, sendo comumente desenvolvidas em áreas com distribuição heterogênea da doença (GESSAIN; CASSAR, 2012).

3. DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS DO HTLV-1

A distribuição dos subtipos do HTLV-1 apresenta uma variedade de padrões geográficos distintos. Cinco dos sete subtipos do HTLV-1 têm sua origem na África, sendo eles o HTLV-1b, 1d, 1e, 1f e 1g (Verdonck et al. 2007). O HTLV-1a é o único subtipo que adquiriu uma distribuição cosmopolita, encontrando-se em diversas regiões do mundo (Miura et al. 1994, 1997).

O HTLV-1b circula principalmente na África Central (Vandamme et al. 1994), enquanto o HTLV-1c, também conhecido como Melanésio, é endêmico em Papua Nova Guiné e entre aborígenes da Austrália (Bastian et al. 1993, Cassar et al. 2007). O HTLV-1d foi isolado em populações pigmeias de Camarões e apenas em um indivíduo do Gabão (Mahieux et al. 1997), enquanto o HTLV-1e foi descrito na República Democrática do Congo. O HTLV-1f foi identificado em um indivíduo do Gabão (Salemi et al. 1998), e o HTLV-1g na região da África Central (Wolfe et al. 2005).

Os subgrupos do subtipo Cosmopolita, o HTLV-1a, exibem diferentes distribuições geográficas. O subgrupo A, conhecido como Transcontinental, está presente em quase todo o mundo. O subgrupo B, também chamado de Japonês, é endêmico no Japão e em áreas isoladas da América do Sul. O subgrupo C encontra-se no oeste da África, Caribe e Guiana Francesa. O subgrupo D circula no norte da África (Miura et al. 1994), enquanto o subgrupo E está presente em afrodescendentes do Peru (Van Dooren et al. 1998).

No Brasil, o subtipo Cosmopolita, subgrupo A, Transcontinental, foi identificado em isolados de todas as cinco regiões geográficas (Laurentino et al. 2005, Alcantara et al. 2006, Kashima et al. 2006, Vallinoto et al. 2006, de Queiroz et al. 2007, Mota et al. 2007, de Almeida Rego et al. 2008, 2010, Magalhães et al. 2008, Mota-Miranda et al. 2008, Santos et al. 2009, Martins et al. 2010, Magri et al. 2012, de Oliveira et al. 2012, Souza 2012, Kozlowski 2013, Pessôa et al. 2014). Em contraste, o subgrupo B foi raramente detectado em isolados de imigrantes japoneses (Vallinoto et al. 2004, Kashima et al. 2006, Pessôa et al. 2014).

3.1 DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS DO HTLV-2

A distribuição dos subtipos do HTLV-2 revela uma complexa dispersão geográfica. O HTLV-2 é considerado um vírus ancestral nas Américas, e seus subtipos a e b são encontrados em diversas regiões.

Na América do Norte e na Europa, os subtipos a e b são prevalentes em populações urbanas, particularmente entre usuários de drogas injetáveis (UDI). Além disso, eles também estão presentes em populações ameríndias, abrangendo desde o norte até o sul do continente (Salemi et al. 1996, Abad et al. 2011, Treviño et al. 2012). Outro subtipo, o HTLV-2d, foi isolado em um pigmeu da República Democrática do Congo (Vandamme et al. 1998).

No Brasil, a distribuição dos subtipos do HTLV-2 é diversificada. O subtipo predominante é o HTLV-2a (variante 2a/c). Ele foi inicialmente identificado em populações indígenas na região amazônica e, posteriormente, foi encontrado em áreas urbanas das cinco regiões geográficas do país. Isso inclui usuários de drogas injetáveis (UDI) e pacientes soropositivos para o HIV (Lewis et al. 2000, Ishak et al. 2001, Shindo et al. 2002, Vallinoto et al. 2002, Alcantara et al. 2003, Kleine Neto et al. 2009, Santos et al. 2009, de Almeida Rego et al. 2010, Magri et al. 2010, 2013, de Oliveira et al. 2012, Kozlowski 2013, Barreto et al. 2014).

Por outro lado, o subtipo b foi inicialmente identificado na Região Sul do Brasil e, posteriormente, também foi encontrado nas Regiões Sudeste (São Paulo) e Norte (Belém do Pará) (Renner et al. 2006, Morimoto et al. 2007, Novoa et al. 2007, Santos et al. 2009). Essa diversidade na distribuição dos subtipos do HTLV-2 no Brasil reflete a complexidade da sua epidemiologia no país.

3. DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL

Os estudos da prevalência global do HTLV-1, estimam que de 10 a 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus (GESSAIN; CASSAR, 2012). No Brasil, a infecção pelo HTLV-1 é endêmica e possui grande prevalência nas regiões Norte e

Nordeste, com frequências variáveis, entre 0,01 e 1,35% na população geral (GALVÃO-CASTRO,1997).

A infecção pelo HTLV constitui um problema de saúde pública no Brasil por apresentar distribuição heterogênea por todo o território nacional (CATALAN-SOARES et al., 2005). As projeções epidemiológicas apontam para aproximadamente 800.000 pessoas infectadas, tornando o país como o maior em número absoluto de casos (GESSAIN; CASSAR, 2012). Outra estimativa baseada em prevalências conhecidas para o contexto brasileiro indica que, aproximadamente 2,5 milhões de pessoas são portadoras do HTLV-1 (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002).

Apesar da prevalência variável, a maior concentração dos casos é reportada nas regiões Norte e Nordeste por um estudo de base populacional realizado nas 27 regiões metropolitanas brasileiras, entre os anos de 1995 a 2000. Nessa perspectiva, a distribuição geográfica apresentou uma importante heterogeneidade, em que a cidade de São Luís (10,0/1.000), Maranhão, demonstrou uma prevalência 25 vezes maior quando comparada à Florianópolis (0,4/1.000), na região sul do país (CATALAN-SOARES et al., 2005).

Outros estudos populacionais desenvolvidos em diferentes estados brasileiros confirmam essa projeção, indicando que as regiões Nordeste e Norte apresentam as maiores taxas de prevalência HTLV-1/2 e a tendência crescente na ocorrência de casos (SOUZA SILVA et al., 2022).

No estado da Bahia, os casos de HTLV notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2010 a 2019, confirmam a magnitude do problema ao indicar aumento anual no número de diagnósticos, especialmente a partir de 2015, concentrando a maior taxa de infecção no Brasil (SOUZA SILVA et al., 2022).

No Maranhão, mesmo com a necessidade de novos estudos para identificar e caracterizar a presença da infecção, uma investigação realizada com 2.044 mulheres evidenciou alta prevalência de HTLV na cidade de São Luís, acometendo, especialmente, pessoas entre 19 a 36 anos e com baixo nível de escolaridade. Da amostra estudada, 0,3% apresentaram resultado sorológico positivo para a doença, sendo quatro relacionados ao HTLV-1 e três ao HTLV-2 (SOUSA et al., 2013).

No Norte do país, especificamente no estado do Pará, a infecção pelo HTLV tem sido constantemente investigada e descrita em diferentes segmentos populacionais, incluindo áreas urbanas, rurais, indígenas, ribeirinhas e quilombolas, assim como com usuários de drogas endovenosas, com doadores de sangue, com gestantes e com puérperas (OLIVEIRA-FILHO et al., 2019; BRAÇO et al., 2019; CATALAN-SOARES et al., 2005; VALLINOTO et al., 2006; SILVA et al., 2018).

Considerada área endêmica para a doença e com serviços de saúde precários, o estado do Pará, assim como o da Bahia, apresenta alta prevalência da infecção com proporção estimada em 9.1/1.000 e 9.4/1.000 habitantes, respectivamente (CATALAN-SOARES et al., 2005).

Na região Centro-Oeste do Brasil, como no Mato Grosso do Sul, a análise das características epidemiológicas e da taxa de transmissão vertical da infecção pelos HTLV-1/2 em gestantes foi alvo de investigação, indicando estimativas inferiores a outras regiões nacionais consideradas endêmicas. Nesse sentido, verificou-se que das 32.512 gestantes, 0,1% apresentaram soropositividade para pesquisa de anticorpos contra os HTLV 1/2 e que a transmissão vertical ocorreu em 21,6% dos casos, resultando na forma congênita da doença (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

Outro estudo de seguimento temporal foi desenvolvido em Goiânia visando rastrear o HTLV-1 em 15.485 grávidas atendidas entre setembro de 2003 a dezembro de 2004. Resultados semelhantes às investigações já descritas foram evidenciadas como a soroprevalência de 0,1% e o predomínio em gestantes com idade igual ou superior a 30 anos e grau de instrução inferior a nove anos de estudo (OLIVEIRA; AVELINO, 2006).

O estudo de Souza Silva et al. (2022) indicou que o sexo feminino (75,6%), a cor parda (44,6%), os adultos jovens (32,4%) e as pessoas que não concluíram a educação básica apresentaram maior registro de casos em de todos os subtipos do HTLV.

3.1. HTLV NO ESTADO DO TOCANTINS

Assim como no contexto nacional, os indicadores da infecção pelo HTLV no estado do Tocantins são pouco investigados. Diferentes fatores estão associados a esse desfecho, tais como a alta prevalência da doença na forma assintomática, assim como a concentração dos recursos diagnósticos nos hemocentros, que limitam o rastreio da infecção e contribuem para subnotificação do problema (MATSUOKA; JEANG, 2007).

No Brasil, apenas uma investigação que avaliou a prevalência nacional da infecção incluiu as áreas urbanas do Tocantins como objeto de interesse. Apesar de compor um estado integrado à região Norte do país, os indicadores identificados configuraram o local como de média prevalência, apresentando taxa de 4.1/1.000 habitantes (CATALAN-SOARES et al., 2005).

Assim, dentre os estados do Norte e do Nordeste do país, o Tocantins apresenta maior prevalência quando comparado à Roraima (3.2/1.000), à Rondônia (1/1.000), ao Piauí (2.1/1.000), à Sergipe (3/1.000) e ao Rio Grande do Norte (3.6/1.000) (CATALAN-SOARES et al., 2005).

Essas evidências demostram a necessidade de novas investigações favoráveis à compreensão dos impactos e indicadores reais do HTLV no estado do Tocantins, visando subsidiar a estruturação de estratégias de prevenção e de controle, assim como a formulação de políticas públicas efetivas e baseadas em evidências.

Capítulo 4

Transmissão do HTLV

1. FORMAS DE TRANSMISSÃO DO HTLV

Existem três modos primários de transmissão do HTLV: vertical (por exemplo, durante o parto ou a amamentação), parenteral (por exemplo, transfusão de hemoderivados contaminados, transplante de órgãos infectados ou uso de drogas intravenosas) e sexual (ANDO et al., 1987; STUVER et al., 1993; MURPHY et al., 1989).

A transmissão de mãe para filho através da amamentação é tipicamente a via de transmissão mais comum em regiões endêmicas (PROIETTI et al., 2005) e aspectos sociais e econômicos dificultam o bloqueio da transmissão (Millen e Thoma-Kress, 2022).

Conforme observado por Ishak et al. (2002), a duração da amamentação e a presença de uma carga viral elevada no leite materno são fatores determinantes no risco de transmissão do HTLV. O período de amamentação superior a seis meses e a presença de uma alta carga viral constituem fatores de risco significativos para a transmissão do vírus HTLV.

A transmissão vertical é comum e, provavelmente, é a via mais importante para a manutenção do HTLV em comunidades epidemiologicamente fechadas, como visto com HTLV-2c entre comunidades indígenas na região amazônica do Brasil e em áreas urbanas (ISHAK et al., 2002). A pouca divulgação do HTLV no Brasil é um fator que colabora para a disseminação silenciosa da doença que é considerada um problema de saúde pública (ZIHLMANN, 2009).

As relações sexuais sem preservativo são meios de transmissão de diversos vírus, dentre eles o HTLV. Os fatores de risco na transmissão sexual, além do contato íntimo sem preservativo incluem a iniciação precoce da vida sexual, possuir múltiplos parceiros e histórico de doenças sexualmente transmissíveis (NASCIMENTO et al., 2009).

Um estudo realizado no Japão demonstra que existe a maior probabilidade do homem transmitir o vírus para a mulher, sendo estimada em 60,8% de chance, contra 0,4% da infecção ocorrer da mulher para o homem (KAJIYAMA et al., 1986). O HTLV também pode ser transmitido através de transfusão sanguínea, com taxas

de soroconversão após transfusão com hemoderivados celulares positivos para HTLV-1 variando de 12% a 74% sob condições variadas (MANNS et al., 1992).

Com o intuito de impedir essa transmissão, foi implantada nos bancos de sangue brasileiros, no ano de 1993, a triagem obrigatória (Brasil,1993). Esse marco é importante pois o Brasil é considerado um país endêmico. A triagem favorece a identificação de assintomáticos e a exclusão dos mesmos do banco de sangue. (Lopes e Proietti, 2008). Muitos países permanecem sem protocolos de rastreamento e campanhas de prevenção estabelecidos para o HTLV (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019).

Capítulo 5

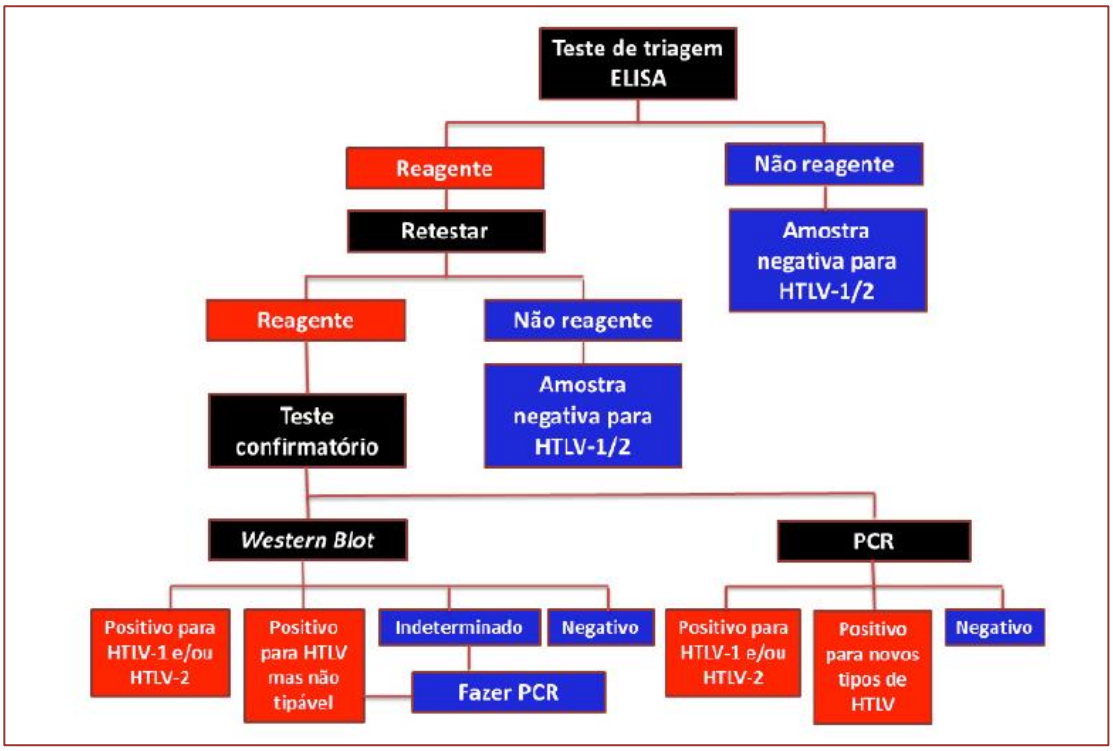
Diagnóstico

1. DIAGNÓSTICO

Atualmente, estão disponíveis no mercado nacional os testes de triagem imunoenzimática de terceira geração ou do tipo sanduíche (ensaio imunoenzimático [EIA – *Enzyme ImunoAssay*] ou ensaio de imunoabsorção enzimática [ELISA - *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*] e quimioluminescência (imunoensaio quimioluminescente [CLIA – *Chemiluminescent Imuno Assay*]) que contêm peptídeos sintéticos e/ou proteínas recombinantes ou quiméricas do HTLV-1/2 como antígenos e conjugados e o conjugado é marcado com enzimas (EIAs) ou acridínio (CLIAs). Estes têm alta sensibilidade (próxima de 100%) e especificidade (variando de 92,0% a 99,5%), dependendo da população e do teste empregado (CAMPOS et al., 2017).

O diagnóstico dos HTLV-1/2 é realizado em amostras de sangue de pacientes por meio de testes de triagem seguidos de testes confirmatórios. Os testes de triagem detectam anticorpos contra HTLV-1/2 em amostras de plasma/soro; eles têm alta sensibilidade e resultados negativos excluem infecção por HTLV-1/2 (BRASIL, 2021). Os testes sorológicos confirmatórios identificam anticorpos específicos para os antígenos HTLV-1 e 2 em amostras de plasma/soro, ou amplificam e identificam material genético proviral, geralmente em linfócitos do sangue periférico. São testes confirmatórios e de tipagem viral, o *western blot*, (o imunoensaio em linha (*line immuno assay*, LIA) e a PCR (BRASIL, 2021).

Figura 4 - Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HTLV - 1/2



Fonte: Bandeira et al., 2021.

2. TESTES DE TRIAGEM

Embora os ensaios sorológicos atuais tenham limitações, eles são ferramentas importantes para o mecanismo de triagem (BARBEAU et al., 2008). No entanto, o diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV é baseado na detecção de anticorpos específicos para diferentes antígenos do HTLV (BURBELO et al., 2008).

O ELISA possui boa sensibilidade, os antígenos específicos são adsorvidos à uma placa de poliestireno e a reação é revelada após a incubação do soro do indivíduo e de um conjugado anti-Ig humana. Ele é um teste rápido, pode ser automatizado e realizado em grande escala, mas não é capaz de diferenciar a infecção por HTLV-1/2, em virtude da estreita homologia nas proteínas estruturais entre os dois vírus. Os testes atuais utilizam, apenas, proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos, conseguindo, com isso, melhorar a especificidade (MINEO, 2016).

3. TESTES CONFIRMATÓRIOS

Western blot é mais frequentemente usado para confirmar a presença de anticorpos anti-HTLV-1/2. O MP Diagnostics HTLV Blot 2.4, licenciado pela FDA e também usado no Brasil, usa uma combinação de proteínas HTLV-1/2 recombinantes e lisado viral de HTLV-1 para melhorar a sensibilidade.

Assim, o ensaio HTLV WB 2.4 baseado na proteína GD21-I recombinante, altamente sensível, elimina a maioria dos resultados transmembrana falso-positivos, aumentando, assim, a especificidade para confirmação sorológica de infecções por HTLV-1 e por HTLV-2 (VARMA et al., 1995).

Devido as amostras WB indeterminadas e ao custo do ensaio WB no Brasil, propõe-se um algoritmo que emprega dois EIAs para triagem e, em seguida (COSTA et al., 2011), a PCR em tempo real que confirma a infecção através da presença de DNA proviral de HTLV no sangue periférico mononuclear células (CASSAR; GESSAIN, 2017).

A PCR tem se tornado o método de referência para determinação do status de infecção e para distinção entre HTLV-1/2. A PCR é valiosa na caracterização de amostras não tipadas por sorologia e na resolução dos casos indeterminados no WB, é mais conclusivo e pode ser mais viável financeiramente que o teste WB, mas, ainda não há teste comercial de PCR e a qualidade dos testes “in house” podem variar consideravelmente (CAMPOS et al., 2017).

Laboratórios sem infraestrutura adequada para estudos de biologia molecular poderiam confirmar a infecção usando LIA em vez de WB (CAMPOS et al., 2020). Para laboratórios que possuíssem infraestrutura e insumos adequados para realizar tanto os testes confirmatórios (sorológicos), quanto moleculares. Os testes moleculares deveriam ser o teste de primeira linha, considerando a melhor relação custo/benefício (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 2021). De todos os ensaios de confirmação molecular, a qPCR tem a vantagem de quantificar a carga proviral dos HTLV-1/2 e, consequentemente, estratificar o risco de desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 2021).

Capítulo 6

Doenças associadas

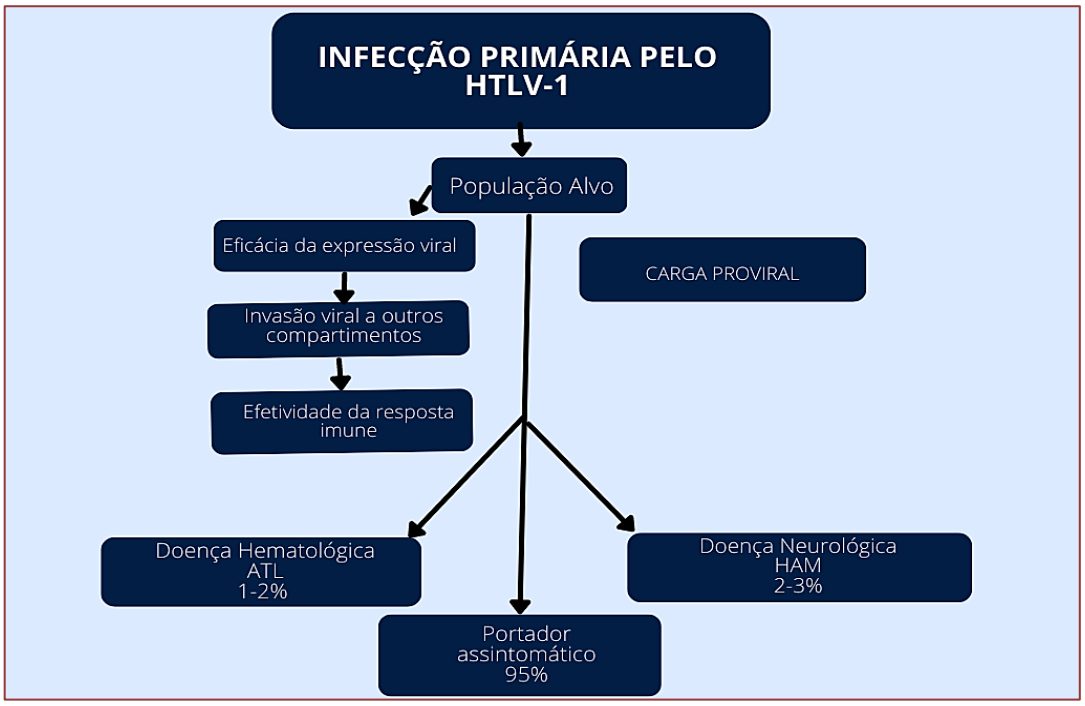
1. DOENÇAS ASSOCIADAS

O HTLV infecta células de defesa do organismo, mais especificamente os linfócitos T periféricos, essencialmente linfócitos T $CD4^+$ de memória ($CD45RO^+$) e linfócitos T $CD8^+$ (AMOUSSA, 2018). Desde a sua descoberta, o HTLV tem sido associado a diversas doenças. Entre os seus 4 subtipos, o HTLV-1/2 apresentam maior associação ao surgimento de patologias nos portadores, não tendo sido encontradas evidências que relacionassem o surgimento de patologias aos subtipos 3 e 4 (PROIETTI et al., 2015).

As respostas inflamatórias e regulatória estão claramente associadas ao perfil genético do paciente com MAH e ATLL. No entanto, é importante a identificação de marcadores prognósticos na infecção pelo HTLV-1 para desfechos clínicos e desenvolvimento de estratégias para prevenção e manejo das pessoas vivendo com HTLV (PVHTLV) (Figura 5) (BRITES et al., 2021).

Esses marcadores prognósticos desempenham um papel fundamental na determinação dos desfechos clínicos dos pacientes com HTLV-1, permitindo uma abordagem mais personalizada no tratamento e monitoramento da infecção. Ao identificar esses marcadores, os profissionais de saúde podem adotar medidas preventivas mais efetivas, rastrear possíveis complicações e implementar intervenções adequadas para garantir uma melhor qualidade de vida para os PVHTLV. A pesquisa contínua nesse campo é essencial para aprofundar a compreensão das interações genéticas e imunológicas no contexto do HTLV-1, possibilitando o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e estratégias preventivas mais eficazes. Isso, por sua vez, pode levar a melhores resultados e cuidados mais adequados para as pessoas afetadas pelo HTLV-1.

Figura 5 - Potencial patogênico do HTLV-1, sendo esse subtipo o que mais se relaciona ao surgimento de patologias.



Fonte: Proietti et al. (2015).

A MAH é uma doença neurológica que atinge o sistema nervoso central. Seus principais sintomas são paraparesia dos membros inferiores, espasticidade (estímulos musculares involuntários) e hiper-reflexia (atividade aumentada dos reflexos) (AMOUSSA, 2018), causando uma inflamação crônica resultante em desmielinização da medula espinhal (Vasconcelos et al., 2019), aspectos que impactam nas atividades laborais do paciente com MAH (SAMPAIO et al., 2022).

Os linfócitos são ativados na mielopatia, atravessam a barreira hematoencefálica, iniciando, assim, o processo inflamatório no Sistema Nervoso Central (SNC) que resulta em lesão celular. Nos pacientes sintomáticos, nota-se carga proviral elevada e resposta imune aumentada (CHAMPS et al., 2010). É uma doença silenciosa e lenta, mais comum em mulheres do que em homens. O quadro clínico começa a apresentar-se entre a quarta e a quinta década de vida, manifestando-se com progressão lenta, mediante incontinência urinária, constipação intestinal ou disfunção erétil na população masculina (ROSADAS et al., 2021a) e distúrbios de marcha e paraparesia espástica. No decorrer da doença muitos acabam precisando de algum tipo de auxílio para se locomover, outros se

tornam acamados e em alguns casos vêm à óbito em decorrência de infecções oportunistas (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Outra patologia associada ao HTLV é a leucemia de células T do adulto (ATL). Trata-se de uma neoplasia maligna que ocorre entre 20 e 30 anos após a infecção. Uma doença preocupante e grave, pois os portadores da doença apresentam sobrevida média menor que um ano para formas graves (BRAND et al., 2009). Mas eventos adicionais contribuem para o desenvolvimento da doença, incluindo alta carga proviral, idade avançada e histórico familiar de ATL (SONODA et al., 2011). O desenvolvimento de ATL em pacientes com MAH é considerado raro, mas a última pesquisa constatou que a taxa foi de 3%, o que é maior do que se pensava anteriormente (NAGASAKA et al., 2020).

Estudos pioneiros que incluíram exames urodinâmicos relataram que as alterações mais comumente observadas nos casos de disfunção urinária em pacientes com HAM/TSP eram a hiperatividade detrusora e a dissinergia detrusor-esfíncter, que são compatíveis com lesões medulares ao nível torácico nas colunas laterais - achados típicos da doença (HIYOSHI et al. 1987, SHIBASAKI et al. 1988, KOMINE et al. 1991).

Em uma série de casos com 25 pacientes (Imamura et al. 1991), foi registrado que em 16% dos pacientes entrevistados, os sintomas urinários precederam os sintomas piramidais. No entanto, outros estudos indicam que a disfunção urinária pode surgir após os sintomas piramidais, e a ordem de aparecimento desses sintomas ainda é um ponto controverso (KOMINE et al. 1991, NAMIMA et al. 1990).

Os sintomas urinários parecem piorar com a progressão do quadro clínico de HAM/TSP, e alguns relatos na literatura, com estudos de urodinâmica, mostram casos de bexiga hiporreflexa e arreflexa (IMAMURA et al. 1991, CASTRO et al. 2007).

Em um relato de caso publicado durante esta tese, descrevemos a alteração urinária de uma paciente com HAM/TSP que anteriormente tinha hiperatividade detrusora comprovada por estudo de urodinâmica e, anos depois, evoluiu para arreflexia do músculo. Os autores, na discussão, levantam a possibilidade de essa evolução ser a progressão natural da doença em termos de lesão do sistema nervoso autônomo, sugerindo que com o tempo houve uma extensão do dano (TANNUS et al. 2011).

Existem poucos estudos que descrevem as manifestações urinárias em pacientes com HTLV-1 que não têm HAM/TSP. Silva e seus colegas, em 2009, realizaram um estudo no qual descreveram a presença de bexiga neurogênica em 10 dos 231 pacientes com HTLV-1 que não apresentavam HAM/TSP. Eles conduziram estudos urodinâmicos e observaram que a alteração mais comum foi a dissinergia esfíncter-detrusor. Além disso, esses pacientes apresentavam uma carga viral mais elevada em comparação com aqueles que eram assintomáticos, embora os níveis fossem semelhantes aos portadores de HAM/TSP (SILVA et al. 2007).

Outro estudo realizado por Caskey e colaboradores (CASKEY et al. 2007) constatou que a prevalência de sintomas urinários em pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP era maior do que em doadores assintomáticos, especialmente nos sintomas de noctúria e incontinência urinária. No entanto, após ajuste para o baixo nível econômico, essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Quando os pacientes foram separados de acordo com a presença de sintomas urinários, aqueles com HTLV-1 e sintomas urinários também apresentaram uma maior prevalência de sintomas neurológicos e orais.

Em relação à prevalência de sintomas urinários, Castro e colaboradores (CASTRO et al. 2007) descreveram a seguinte distribuição: noctúria (35,8%), incontinência (29,8%), urgência (25,2%), aumento da frequência urinária (22%) e disúria (15,6%). Esses autores também realizaram estudos urodinâmicos em pacientes com HTLV-1 e observaram que a hiperatividade detrusora era a anormalidade mais comum, presente em 37% dos casos (CASTRO et al. 2007).

É importante destacar que, apesar de a prevalência de disúria ser alta nesses pacientes, esse sintoma está relacionado em menor proporção a infecções urinárias, sendo que apenas 19% dos casos apresentavam urocultura positiva (ROCHA et al. 2007).

Mais recentemente, a prevalência de sintomas urinários em pacientes com HAM/TSP tem sido relatada como sendo acima de 90% (MATSUO et al., SAKIYAMA et al. 1992, CASTRO et al. 2007). Até o momento, não existe nenhum tratamento específico para essa condição, e a terapia é apenas sintomática, envolvendo o uso de medicações anticolinérgicas, bloqueadores alfa1-adrenérgicos, toxina botulínica e cateterismo.

Há, ainda, alterações dermatológicas relacionadas à infecção pelos HTLV-1/2, tais como dermatite infecciosa, ictiose, dermatite seborreica e dermatofitoses. Vale ressaltar, ainda, que distúrbios visuais podem ser característicos de uveíte provocada pela infecção por HTLV 1/2 (ROSADAS et al., 2021a).

É importante mencionar que o HTLV pode estar associado a outras infecções, manifestando-se de maneira diferente no corpo do indivíduo. Na coinfecção por HIV, por exemplo, os últimos estudos exprimem o papel neutro do HTLV- 2, enquanto com o HTLV- 1, os dados existentes evidenciam maior risco de morte, tanto em adultos como em crianças coinfectadas (ROSADAS et al., 2020). O HTLV também pode estar associado a helmintos, à tuberculose e ao vírus da hepatite (BRASIL, 2021).

Capítulo 7

Tratamento

1. TRATAMENTO

O paciente sintomático do HTLV dos tipos 1 e 2 depara-se com doenças complexas e incapacitantes. Para Proietti e colaboradores (2015), é fundamental o acompanhamento dos indivíduos positivos para HTLV por uma equipe multiprofissional, afim de proporcionar uma assistência integrada e que leve em consideração os aspectos biopsicossociais.

O tratamento para ATL leva em consideração o estágio da doença. Quando o paciente estáem estágio agudo ou linfoma, a indicação é poliquimioterapia, terapia antirretroviral, transplante de medula óssea e uso de terapia-alvo. Esses dois subtipos são os mais graves e apresentam prognóstico ruim, com expectativa de seis meses de vida para os pacientes (PROIETTI et al., 2015).

Até o momento, não existe um consenso sobre a melhor terapêutica para o tratamento da MAH, pois nenhum estudo atende os requisitos próximo ao ideal, que inclui como metodologia: controlado, randomizado, duplo cego, número expressivo de casos e um período prolongado do seguimento evolutivo pós-tratamento (GONÇALVES et al., 2010).

A detecção precoce da doença e a identificação da carga proviral são aliadas para identificara progressão da doença e conseguir tratar e dar maior qualidade de vida aos portadores (AMOUSSA, 2018).

O tratamento sintomático é o principal meio de reduzir os transtornos causados pela doença,assim, quando surgem, as principais sintomatologias tratadas são: espasticidade, bexiga neurogênica, infecção urinária de repetição, constipação intestinal, dores neuropáticas e disfunção erétil (PROIETTI et al., 2015).

2. VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE

O cuidado é, principalmente, voltado para as formas de transmissão da doença. O engajamento no uso de preservativos, a realização de testes sorológicos em pacientes grávidas e a cautela no uso de seringas e/ou outros objetos cortantes

compartilháveis são formas de prevenir a transmissão e, com isso, de controlar a disseminação do vírus (BRASIL, 2021).

No Brasil, a escassez de estudos epidemiológicos e de prevalência do HTLV prejudica o processo de vigilância e de controle da doença, uma vez que poucos profissionais da saúde conhecem a patologia e seu manejo clínico (ROSADAS et al., 2021a; 2021b). Para que se consiga fazer um rastreio adequado, orienta-se testar os parceiros sexuais de pacientes soropositivos e encaminhá-los para aconselhamento e acompanhamento, caso tenham resultado positivo (ROSADAS et al, 2021a). A negligência estatal quanto à não obrigatoriedade de notificações pelo SINAN para indivíduos diagnosticados com HTLV dificulta o esclarecimento da situação do vírus no país. Isso porque, estudos recentes comprovaram a eficácia dos registros de notificações no combate a esse vírus em países como o Japão (COLLER-REILLY et al., 2016).

Embora a maioria dos países tenha introduzido o rastreamento do HTLV-1 nas doações de sangue, poucas medidas de saúde públicas foram implementadas para previnir a infecção ou suas consequências, dificultando a vigilância, prevenção e o controle do vírus (LEGRAND et al., 2022).

REFERÊNCIAS

[1] AMOUSSA AER. **Origem do HTLV-1aA no Brasil: Contribuição da população africana na introdução do vírus**. Tese (Doutorado em Patologia Humana) - Salvador, Universidade Federal da Bahia, 2018. 97p.

[2] BARBEAU B, MESNARD JM, LEMASSON I. An interaction between the human T cell leukemia virus type 1 basic leucine zipper factor (HBZ) and the KIX domain of p300/CBP contributes to the down-regulation of tax-dependent viral transcription by HBZ. **J Biol Chem 283**; (35): 23903-13, 2008.

[3] BRAÇO ILJ, DE SÁ KSG, WAQASI M, QUEIROZ MAF, DA SILVA ANR, CAYRES-VALLINOTO IMV, LIMA SS, DE OLIVEIRA GUIMARÃES ISHAK M, ISHAK R, GUERREIRO JF, VALLINOTO ACR. High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. **BMC Infect Dis 19** (1): 459, 2019.

[4] BRAND H, ALVES JGB, PEDROSA F, LUCENA-SILVA N. Leucemia de células T do adulto. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 31** (5): 375-383, 2009.

[5] BRASIL. CGIST/DDCI/SVS CG de V das IST, Rosadas C, Espinosa Miranda A, Utscg Gonçalves D, Caterino-de-Araujo A, Assone T, et al. Prevalência da Infecção por HTLV-1/2 no Brasil. **Bol Epidemiológico.** 2020;51. Disponível: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/11/boletim_epidemiologico_svs_48.pdf.

[6] BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV**. Brasília, Ministério da Saúde; 2021.

[7] BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.434/GM de 14 de julho de 2004. **Define mudanças no financiamento da atenção básica em saúde no âmbito da estratégia Saúde da Família, e dá outras providências**. Diário Oficial da União (DOU): Brasília, 2004.

[8] BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Portaria 1376 de 19/11/1993—**Ministério da Saúde**. 1993.

[9] BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 504, de 27 de maio de 2021**. Dispõe sobre as Boas Práticas para o transporte de material biológico humano. Diário Oficial da União: seção1, Brasília, DF, n.101, p.126, 31 maio 2021.

[10] BRITES C, GRASSI MF, QUARESMA JAS, ISHAK R, VALLINOTO ACR. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: An overview. **Braz J Infect Dis. 25** (3): 101594, 2021.

[11] BURBELO PD, MEOLI E, LEAHY HP, GRAHAM J, YAO K, OH U, JANIK JE, MAHIEUX R, KASHANCHI F, IADAROLA MJ. Anti-HTLV antibody profiling reveals an antibody signature for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology. 5**: 96, 2008.

[12] CALATTINI S, CHEVALIER SA, DUPREZ R, BASSOT S, FROMENT A, MAHIEUX R, GESSAIN A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology 2**: 1-30, 2005.

[13] CAMPOS KR, GONÇALVES MG, COSTA NA, CATERINO-DE-ARAUJO A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). **Braz J Infect Dis** 21 (3): 297–305, 2017.

[14] CAMPOS KR, SANTOS FLN, BRITO VS, GONÇALVES NLS, ARAUJO THA, GALVÃO-CASTRO B. Line immunoassay for confirmation and discrimination of human T-cell lymphotropic virus infections in inconclusive Western blot serum samples from Brazil. **J. Clin. Microbiol**. 58: e01384–19, 2020.

[15] CANN, A. J.; CHEN, I. S. Y. Human T-cell leukemia virus type I and II. In: Fields virology (ed. BN Fields, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Straus SE) eds. **Fields Virology**. v. 59, p. 1939, 1996.

[16] CARNEIRO-PROIETTI AB, CATALAN-SOARES BC, CASTRO-COSTA CM, MURPHY EL, SABINO EC, HISADA M, GALVÃO-CASTRO B, ALCANTARA LC, REMONDEGUI C, VERDONCK K, PROIETTI FA. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Rev Panam Salud Publica 19** (1): 44-53, 2006.

[17] CARNEIRO-PROIETTI AB, RIBAS JG, CATALAN-SOARES BC, MARTINS ML, BRITO-MELO GE, MARTINS-FILHO OA, PINHEIRO SR, ARAÚJO ADE Q, GALVÃO-CASTRO B, DE OLIVEIRA MS, GUEDES AC, PROIETTI FA. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop 35** (5): 499-508, 2002.

[18] CARNEIRO-PROIETTI AB, SABINO EC, LEÃO S, SALLES NA, LOUREIRO P, SARR M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. **AIDS Res Hum Retroviruse**s. (2012) 28:1265–72. 10.1089/aid.2011.0143.

[19] CARTIER-ROVIROSA L, MORA C, ARAYA F, CASTILLO J, VERDUGO R, MILLER MA, GAJDUSEK DC, GIBBS CJ JR. HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperate zone. **Lancet 1** (8637): 556-7, 1989.

[20] CATALAN-SOARES B, BARBOSA-STANCIOLI EF, ALCANTARA LC, CARNEIRO-PROIETTI AB, MARTINS ML, NAMEN-LOPES MS, GALVÃO-CASTRO B, FERREIRA CE, COSTA MC, PINHEIRO SR, PROIETTI FA; GIPH (Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group). HTLV-2 horizontal and vertical transmission in a family from a Brazilian urban area: seroepidemiological, clinical and molecular study. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 2005 Jun;21(6):521-6. doi: 10.1089/aid.2005.21.521. PMID: 15989456.

[21] CATALAN-SOARES B, CARNEIRO-PROIETTI AB, PROIETTI FA; INTERDISCIPLINARY HTLV RESEARCH GROUP. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cad Saude Publica 21** (3): 926-31, 2005.

[22] CATERINO-DE-ARAUJO A, BARBOSA-STANCIOLI EF, ALONSO NETO JB, ARAGÓN MG, GALVÃO-CASTRO B, ISHAK R, ROSADAS C. Laboratory diagnosis of human T-lymphotropic virus in Brazil: assays, flowcharts, challenges, and perspectives. **Rev Soc Bras Med Trop 2** (54): e01752021, 2021.

[23] CATERINO-DE-ARAUJO A, SACCHI CT, GONÇALVES MG, CAMPOS KR, MAGRI MC, ALENCAR WK; Group of Surveillance and Diagnosis of HTLV of São Paulo (GSuDiHTLV-SP). Short Communication: Current Prevalence and Risk Factors Associated with Human T Lymphotropic Virus Type 1 and Human T Lymphotropic Virus Type 2 Infections Among HIV/AIDS Patients in São Paulo, Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 31(5):543-9.5015 doi: 10.1089/AID.2014.0287.

[24] CATOVSKY D, GREAVES MF, ROSE M, GALTON DA, GOOLDEN AW, MCCLUSKEY DR, WHITE JM, LAMPERT I, BOURIKAS G, IRELAND R, BROWNELL AI, BRIDGES JM, BLATTNER WA, GALLO RC. Adult T-cell lymphoma-leukaemia in Blacks from the West Indies. **Lancet 1** (8273): 639-43, 1982.

[25] CHAMPS APS, PASSOS VMDA, BARRETO SM, VAZ LS, RIBAS JGR. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43** (6): 668-672, 2010.

[26] CHIRONNA M, CALABRÒ ML, QUARTO M, GERMINARIO C, FIORE JR, FAVERO A, POTENZA D, CHIECO-BIANCHI L, BARBUTI S. HTLV-I and HTLV-II infections in subjects at risk for HIV-I infection from southeastern Italy (Apulia region). **Int J Cancer 65** (6): 746-50, 1996.

[27] DELAPORTE E, PEETERS M, SIMONI M, PIOT P. HTLV-I infection in western equatorial Africa. **Lancet 2** (8673): 1226, 1989.

[28] DUMAS M, HOUINATO D, VERDIER M, ZOHOUN T, JOSSE R, BONIS J, ZOHOUN I, MASSOUGBODJI A, DENIS F. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Benin (West Africa). **AIDS Res Hum Retroviruses 7** (5): 447-51, 1991.

[29] EGUCHI K, FUJII H, OSHIMA K, OTANI M, MATSUO T, YAMAMOTO T. **Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) genetic typing in Kakeroma Island, an island at the crossroads of the ryukyuans and Wajin in Japan, providing further insights into the origin of the virus in Japan.** J Med Virol 81 (8): 1450-6, 2009.

[30] EINSIEDEL L, WOODMAN RJ, FLYNN M, WILSON K, CASSAR O, GESSAIN A. Human T-lymphotropic virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. **BMC Public Health 15** (16): 787, 2016.

[31] ESHIMA N, IWATA O, IWATA S, TABATA M, HIGUCHI Y, MATSUISHI T, KARUKAYA S. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. **J Clin Virol 45** (2): 135-8, 2009.

[32] FIGUEIRÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE RA, SOUZA JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humans e transmissão vertical em gestantes do estado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 27**: 719-725, 2005.

[33] FREEMAN RC, RODRIGUEZ GM, FRENCH JF. Seroprevalence and risk factors associated with HTLV-I/II infection in injection drug users in northern New Jersey. **J Addict Dis 14** (3): 51-66, 1995.

[34] GALLO RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology 2**: 1-17, 2005.

[35] GALVÃO-CASTRO B, LOURES L, RODRIQUES LG, SERENO A, FERREIRA JÚNIOR OC, FRANCO LG, MULLER M, SAMPAIO DA, SANTANA A, PASSOS LM, PROIETTI F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion 37**: 242–3, 1997.

[36] GESSAIN A, CASSAR O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Front Microbiol** 15 (3): 84-388, 2012.

[37] GESSAIN A, CASSAR O. **Geographical Distribution of Areas With a High Prevalence of HTLV-1 Infection**. Stockholm: (2015).

[38] GESSAIN A, GALLO RC, FRANCHINI G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. **J Virol 66**: 2288-95, 1992.

[39] GONÇALVES DU, PROIETTI FA, RIBAS JG, ARAÚJO MG, PINHEIRO SR, GUEDES AC, CARNEIRO-PROIETTI AB. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. **Clin Microbiol Rev 23** (3): 577-89, 2010.

[40] GONÇALVES MG, FUKASAWA LO, CAMPOS KR, HIGA FT, CATERINO-DE-ARAUJO A. Development and Validation of Multiplex Quantitative Real-Time PCR Assays for Simultaneous Detection and Differentiation of HTLV-1 and HTLV-2, Using Different PCR Platforms and Reagent Brands. **Front Microbiol.** 15 (3): 831594, 2022.

[41] GOON, PETER KC et al. High circulating frequencies of tumor necrosis factor alpha-and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD4+ T cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. **Journal of virology**, v. 77, n. 17, p. 9716-9722, 2003.

[42] GRADILONE A, ZANI M, BARILLARI G, MODESTI M, AGLIANO AM, MAIORANO G, ORTONA L, FRATI L, MANZARI V. HTLV-I and HIV infection in drug addicts in Italy. **Lancet 2** (8509): 753-4, 1986.

[43] HALL WW, TAKAHASHI H, LIU C, KAPLAN MH, SCHEEWIND O, IJICHI S, NAGASHIMA K, GALLO RC. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. **J Virol 66** (4): 2456-63, 1992.

[44] ISHAK R, CAVALCANTE F, VALLINOTO AC, AZEVEDO VN, ISHAK MO. HTLV-I associated myelopathy in the northern region of Brazil (Belém-Pará): serological and clinical features of three cases. **Rev Soc Bras Med Trop 35** (3): 243-6, 2002.

[45] ISHAK R, HARRINGTON WJ JR, AZEVEDO VN, EIRAKU N, ISHAK MO, GUERREIRO JF, SANTOS SB, KUBO T, MONKEN C, ALEXANDER S. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. AIDS Res Hum **Retroviruses 11** (7): 813-21, 1995.

[46] KAJIYAMA W, KASHIWAGI S, IKEMATSU H, HAYASHI J, NOMURA H, OKOCHI K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. **Journal of Infectious Diseases 154** (5): 851-857, 1986.

[47] KALYANARAMAN VS, SARNGADHARAN MG, ROBERT-GUROFF M, MIYOSHI I, GOLDE D, GALLO RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science** (New York, N.Y.). 1982 Nov 5;218(4572):571–3.

[48] LEGRAND N, MCGREGOR S, BULL R, BAJIS S, VALENCIA BM, RONNACHIT A, EINSIEDEL L, GESSAIN A, KALDOR J, MARTINELLO M. Clinical and Public Health Implications of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **Clin Microbiol Rev 35 (2)**: e0007821, 2022.

[49] LOPES MSSN, PROIETTI ABFC. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 30**: 229-240, 2008.

[50] MANNS A, WILKS RJ, MURPHY EL, HAYNES G, FIGUEROA JP, BARNETT M, HANCHARD B, BLATTNER WA. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. **Int J Cancer 51** (6): 886-91, 1992.

[51] MARTINEZ MP, AL-SALEEM J, GREEN PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology 16** (1): 21, 2019.

[52] MATSUOKA M, JEANG KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nat Rev Cancer 7** (4): 270-80, 2007.

[53] MATSUOKA M, JEANG KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. **Oncogene 30** (12): 1379-89, 2011.

[54] MAUCLÈRE P, AFONSO PV, MEERTENS L, PLANCOULAINE S, CALATTINI S, FROMENT A, VAN BEVEREN M, DE THÉ G, QUINTANA-MURCI L, MAHIEUX R, GESSAIN A. HTLV-2B strains, similar to those found in several Amerindian tribes, are endemic in central African Bakola Pygmies. **J Infect Dis 203** (9):1316-23, 2011.

[55] MILLEN S, THOMA-KRESS AK. Milk Transmission of HTLV-1 and the Need for Innovative Prevention Strategies. **Front Med (Lausanne) 9**: 867147, 2022.

[56] MIURA T, FUKUNAGA T, IGARASHI T, YAMASHITA M, IDO E, FUNAHASHI S, ISHIDA T, WASHIO K, UEDA S, HASHIMOTO K. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. **Proc Natl Acad Sci USA 91** (3): 1124-7, 1994.

[57] MURPHY EL, FIGUEROA JP, GIBBS WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, Cranston B, Hanchard B, Blattner WA. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Ann Intern Med**. 1;111(7):555-60.1989 doi: 10.7326/0003-4819-111-7-555. PMID: 2789009.

[58] MURPHY EL, FIGUEROA JP, GIBBS WN, BRATHWAITE A, HOLDING-COBHAM M, WATERS D, CRANSTON B, HANCHARD B, BLATTNER WA. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Ann Intern Med 111** (7): 555-60, 1989.

[59] NAGASAKA M, YAMAGISHI M, YAGISHITA N, ARAYA N, KOBAYASHI S, MAKIYAMA J, KUBOKAWA M, YAMAUCHI J, HASEGAWA D, COLER-REILLY ALG, TSUTSUMI S, UEMURA Y, ARAI A, TAKATA A, INOUE E, HASEGAWA Y, WATANABE T, SUZUKI Y, UCHIMARU K, SATO T, YAMANO Y. Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Proc Natl Acad Sci USA 117** (21): 11685-11691, 2020.

[60] NASCIMENTO LBD, CARNEIRO MADS, TELES SA, LOPES CLR, REIS NRDS, SILVA ÁMDC, MARTINS RMB. Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42** (6): 657-660, 2009.

[61] OHKURA S, YAMASHITA M, CARTIER L, GUTIERREZ TANABE D, HAYAMI M, SONODA S, TAJIMA K. Identification and phylogenetic characterization of a human T-cell leukaemia virus type I isolate from a native inhabitant (Rapa Nui) of Easter Island. **J Gen Virol 80** (8):1995-2001, 1999.

[62] OLIVEIRA SR, AVELINO MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico humano tipo I entre gestante em Goiânia, GO, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 28**: 467-482, 2006.

[63] OLIVEIRA-FILHO AB, ARAÚJO APS, SOUZA APC, GOMES CM, SILVA-OLIVEIRA GC, MARTINS LC, FISCHER B, MACHADO LFA, VALLINOTO ACR, ISHAK R, LEMOS JAR, KUPEK E. Human T-lymphotropic virus 1 and 2 among people who used illicit drugs in the state of Pará, northern Brazil. **Sci Rep 9** (1): 14750, 2019.

[64] POIESZ BJ, PAPSIDERO LD, EHRLICH G, SHERMAN M, DUBE S, POIESZ M, DILLON K, RUSCETTI FW, SLAMON D, FANG C, WILLIAMS A, DUGGAN D, GLASER J, GOTTLIEB A, GOLDBERG J, RATNER L, PHILLIPS P, HAN T, FRIEDMAN-KIEN A, SIEGAL F, RAI K, SAWITSKY A, SHEREMATA LW, DOSIK H, CUNNINGHAM C, MONTAGNA R. Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma. **Am J Hematol 66** (1): 32-8, 2001.

[65] POIESZ BJ, RUSCETTI FW, GAZDAR AF, BUNN PA, MINNA JD, GALLO RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci USA 77**: 7415-9, 1980.

[66] PROIETTI ABFC. **Cadernos Hemominas:** Cadernos Hemomi nas 2015. 2015. Disponível em: http://www.hemominas.mg.gov.br/component/tags/tag/680-cadernos-hemominas. Acesso em: 20 dez. 2021.

[67] PROIETTI FA, CARNEIRO-PROIETTI AB, CATALAN-SOARES BC, MURPHY EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene 24** (39): 6058–68, 2005.

[68] QUISPE NC, FERIA EB, SANTOS-FORTUNA EDE L, CATERINO-DE-ARAUJO A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo 51** (1): 25-9, 2009.

[69] RAULINO GONCALVES L, FERNANDES BARBOSA LN, MACHADO RIBEIRO MAGALHAES P, SAMPAIO ROCHA-FILHO PA. Characterization of cognitive performance and evaluation of quality of life among patients with HTLV-1. **Clin Neurol Neurosurg 160:** 142-146, 2017.

[70] ROMANOS, M.T.V. et al. **Viroses oncogênicas.** In: SANTOS, NOS; ROMANOS, MTV; WIGG, MD. Introdução à Virologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 15, p. 448-455, 2004.

[71] ROSADAS C, BRITES C, ARAKAKI-SANCHEZ D, CASSEB J, ISHAK R. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human T-cell lymphotropic virus (HTLV) infection. **Rev Soc Bras Med Trop 54** (1): e2020605, 2021a.

[72] ROSADAS C, BRITES C, ARAKAKI-SÁNCHEZ D, CASSEB J, ISHAK, R. Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por virus linfotrópico de células T humanas (HTLV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde 30** (1): 1-24, 2021b.

[73] ROSADAS C, MALIK B, TAYLOR GP, PUCCIONI-SOHLER M Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. **PLOS Neglected Tropical Diseases 12**(11): 2018 https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006913

[74] ROSADAS C, TAYLOR GP. MOTHER-TO-CHILD HTLV-1 Transmission: Unmet Research Needs. **Front Microbiol**. 8;(10):999.2019 doi: 10.3389/fmicb.2019.00999. PMID: 31134031.

[75] SAMPAIO EC, ABEN-ATHAR CYUP, PINTO DDS, VALLINOTO ACR, CAYRES VALLINOTO IMV. Occupational Therapy for People Living With Human T-Lymphotropic Virus 1: Importance and Effectiveness of an Intervention Plan at the Level of Prevention and Rehabilitation. **Front Med (Lausanne) 9**: 859889, 2022.

[76] SANTOS FLN, LIMA FWM. Epidemiology, physiopathogenesis and laboratorial diagnosis of the HTLV-I infection. **J Bras Patol Med.** 41:105-16, 2005.Doi: https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000200008.

[77] SATAKE M, IWANAGA M, SAGARA Y, WATANABE T, OKUMA K, HAMAGUCHI I. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. **Lancet Infect Dis 16** (11): 1246-54, 2016.

[78] SILVA IC, PINHEIRO BT, NOBRE AFS, COELHO JL, PEREIRA CCC, FERREIRA LSC, ALMEIDA CPS, VIANA MNDSA, ALMEIDA DS, FALCÃO JR, SANTOS YCVD, ARAÚJO MWL, BORGES MDS, NASCIMENTO LD, VALENTIM LS, CASSEB JSDR, COSTA CAD, SOUSA MS. Moderate endemicity of the human T-lymphotropic virus infection in the metropolitan region of Belém, Pará, Brazil. **Rev Bras Epidemiol 21**: e180018, 2018.

[79] SILVA KCC, GOMES MP, GONÇALVES IA. Quilombolas-direitos fundamentais: o acesso à saúde, habitação e educação. **Revista Ideário 2** (2): 115-136, 2013.

[80] SONODA S, LI HC, TAJIMA K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases: ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. **Cancer Sci 102** (2): 295-301, 2011.

[81] SOUZA SILVA TC, LOPO LHCS, BRITO LTP, DOS SANTOS LF, SACRAMENTO IO, GOMES LLF, SILVA BATISTA ETC. Perfil epidemiológico dos casos notificados de htlv na bahia no período de 2010 a 2019. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases 26**: 101961, 2022.

[82] SOUZA, V. G. D., MARTINS, M. L., CARNEIRO-PROIETTI, A. B. D. F., JANUÁRIO, J. N., LADEIRA, R. V. P., SILVA, C. M. S., ... & MOCHEL, E. G. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, *45*, 159-162, 2012.

[83] STUVER SO, TACHIBANA N, OKAYAMA A, SHIOIRI S, TSUNETOSHI Y, TSUDA K, MUELLER NE. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. **J Infect Dis 167** (1): 57-65, 1993.

[84] TANGGO Y, GULTOM SP, SIMANJUNTAK T, SIBUEA WH, MATSUZAKI H, YAMAGUCHI K. Human T lymphotropic virus I in Indonesia. Very low seroprevalence in the Jakarta area: antibodies in healthy blood donors and in various nonhematological diseases. **Intervirology 43** (2): 77-9, 2000.

[85] TSUKASAKI K, TOBINAI K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. **Best Pract Res Clin Haematol**. 26(1):3-14. 2013doi: 10.1016/j.beha.2013.04.001. PMID: 23768636.

[86] VALLINOTO AC, AZEVEDO VN, SANTOS DE, CANICEIRO S, MESQUITA FC, HALL WW, ISHAK MO, ISHAK R. Serological evidence of HTLV-I and HTLV-II coinfections in HIV-1 positive patients in Belém, state of Pará, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz 93** (3): 407-9, 1998.

[87] VALLINOTO AC, PONTES GS, MUTO NA, LOPES IG, MACHADO LF, AZEVEDO VN, CARVALHAES FA, SANTOS SE, GUERREIRO JF, ISHAK MO, ISHAK R. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro-Brazilian quilombo located in the Marajó Island (Pará, Brazil). **Mem Inst Oswaldo Cruz. 101** (1): 103-5, 2006.

[88] VALLINOTO ACR, ISHAK R. HTLV-2: uma infecção antiga entre os povos indígenas da Amazônia brasileira. **Rev Pan-Amaz de Saúde**. (2017) 8 :2. 10.5123 /s2176-62232017000200001.

[89] VAN DOREEN SJA. **Molecular investigation of the evolutionary history and diversity of primate T-lymphotropic virus types 1 and 3**. Tese (Doutorado em Integrômica) – Universiteit Utrecht, Utrecht, 2005.

[90] VANDAMME AM, SALEMI M, DESMYTER J. The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. **Trends Microbiol 6** (12): 477-83, 1988.

[91] VARMA M, RUDOLPH DL, KNUCHEL M, SWITZER WM, HADLOCK KG, VELLIGAN M, CHAN L, FOUNG SK, LAL RB. Enhanced specificity of truncated transmembrane protein for serologic confirmation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 infections by western blot (immunoblot) assay containing recombinant envelope glycoproteins. **J Clin Microbiol 33** (12): 3239-44, 1995.

[92] VASCONCELOS BHB, CALLEGARI B, COSTA KHA, BARROSO TGCP, SOUSA RCM, SAUNIER G, XAVIER MB, SOUZA GS. Balance Impairments in Patients with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **Sci Rep 9** (1): 11456, 2019.

[93] VASQUEZ P, SANCHEZ G, VOLANTE C, VERA L, RAMIREZ E, SOTO G, LEE H. Human T-lymphotropic virus type I: new risk for Chilean population**. Blood 78** (3): 850-1, 1991.

[94] WOLFE ND, HENEINE W, CARR JK, GARCIA AD, SHANMUGAM V, TAMOUFE U, TORIMIRO JN, PROSSER AT, LEBRETON M, MPOUDI-NGOLE E, MCCUTCHAN FE, BIRX DL, FOLKS TM, BURKE DS, SWITZER WM. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proc Natl Acad Sci USA 102** (22): 7994-9, 2005.

[95] YANAGIHARA R. Geographic-specific genotypes or topotypes of human T-cell lymphotropic virus type I as markers for early and recent migrations of human populations. **Adv Virus Res 43**: 147–86 1994.

[96] YOSHIDA M, SEIKI M, YAMAGUCHI K, TAKATSUKI K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. **Proc Natl Acad Sci USA 81** (8): 2534-7, 1984.

[97] ZIHLMANN KF. **Da invisibilidade à visibilidade do sujeito vivendo com a infecção/doença do vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e o lugar das decisões reprodutivas nas tramas do saber e do cuidar.** Tese (Doutorado em Saúde Pública) – São Paulo. 2009. 358p.

[98] CASSAR, O.; GESSAIN, A. Serological and Molecular Methods to Study 51 Epidemiological Aspects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 **Infection. Methods in molecular biology**, v. 1582, p. 3-24, 2017.

[99] MOTA-MIRANDA, A.C.; ARAÚJO, S.P.; DIAS, J.P.; COLIN, D.D.; KASHIMA, S.; COVAS, D.T.; TAVARES-NETO, J.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA, L.C. HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. **Journal of Medical Virology,** v. 80, n. 11, p. 1966-71, 2008.

[100] ROMANELLI, M.G.; DIANI, E.; BERGAMO, E.; CASOLI, C.; CIMINALE, V.; BEX, F.; BERTAZZONI, U. Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins**. Frontiers in Microbiology**¸v. 4, p. 271, 2013.

[101] CIMINALE, V.; RENDE, F.; BERTAZZONI, U.; ROMANELLI, M.G. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. **Frontiers in microbiology**¸v. 5, p. 398, 2014.

[102] CHIGBU, D.I.; JAIN, P.; CRUMLEY, B.L.; PATEL, D.; KHAN, Z.K. Human T cell leukemia virus type 1 and Zika virus: tale of two reemerging viruses with neuropathological sequelae of public health concern. **Journal of neurovirology**, p. 1-12, 2019.

[103] RIBEIRO, I.P.; KOZLOWSKI, A.G.; DIAS DE MATOS, M.A.; DA COSTA E SILVA, Á.M.; DOS SANTOS CARNEIRO, M.A.; VICENTE, A.C.P.; MARTINS, R.M.B. HTLV-1 and -2 in a first-time blood donor population in Northeastern Brazil: Prevalence, molecular characterization, and evidence of intrafamilial transmission. **Journal of medical virology**, v. 90, n. 10, p. 1651-1657, 2018.

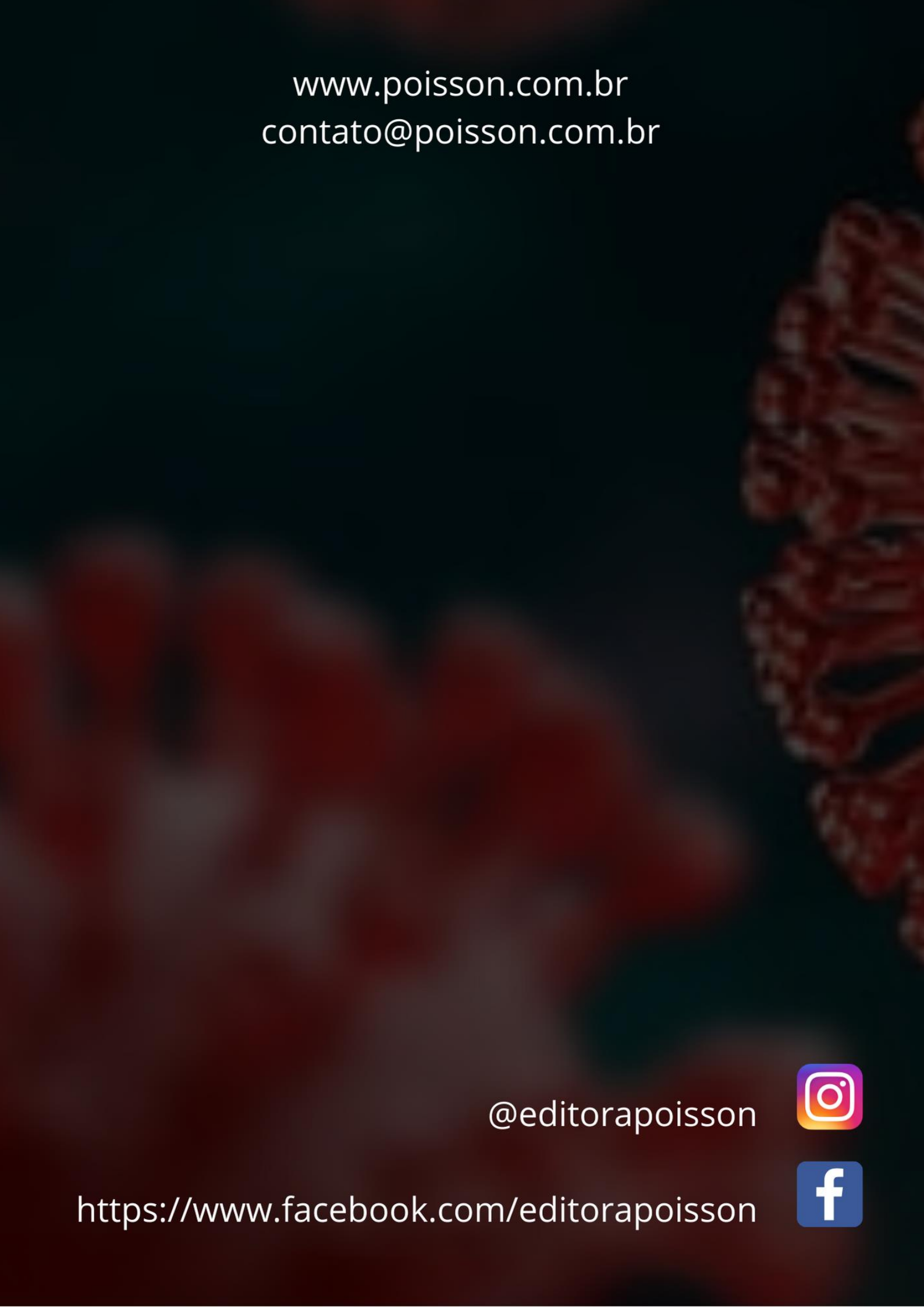
[104] GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p 388, 2012.

[105] MIURA, T.; YAMASHITA, M.; ZANINOVIC, V.; CARTIER, L.; TAKEHISA, J.; IGARASHI, T.; IDO, E.; FUJIYOSHI, T.; SONODA, S.; TAJIMA, K.; HAYAMI, M. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type-I and II of Amerindians in Colombia and Chile. **Journal of Molecular Evolution**, v. 44, n. 1, p. S76-82, 1997.

[106] MAHIEUX, R.; IBRAHIM, F.; MAUCLERE, P.; HERVE, V.; MICHEL, P.; TEKAIA, F.; CHAPPEY, C.; GARIN, B.; VAN DER RYST, E.; GUILLEMAIN, B.; LEDRU, E.; DELAPORTE, E.; DE THE, G.; GESSAIN, A. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) strains: identification of a new distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. **Journal of Virology,** v. 71, n. 2, p. 1317- 1333, 1997.

[107] WOLFE, N. D.; HENEINE, W.; CARR, J. K.; GARCIA, A. D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U.; TORIMIRO, J. N.; PROSSER, A. T.; LEBRETON, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; MCCUTCHAN, F. E.; BIRX, D. L.; FOLKS, T. M.; BURKE, D. S.; SWITZER, W. M. Emer-70 gence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, p. 7994–7999, 2005.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br



@editorapoisson

https://www.facebook.com/editorapoisson